

Title	免疫応答に関する確率モデルについて：腫瘍免疫応答のモデル化に向けて (第7回生物数学の理論とその応用)
Author(s)	道工, 勇
Citation	数理解析研究所講究録 (2011), 1751: 18-24
Issue Date	2011-07
URL	http://hdl.handle.net/2433/171141
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

免疫応答に関する確率モデルについて (腫瘍免疫応答のモデル化に向けて)

On a Random Model for Immune Response
(Toward a Modelling of Antitumor Immune Responses)

道工 勇

埼玉大学教育学部数学専攻

Isamu Dôku

Department of Mathematics, Faculty of Education
Saitama University, Saitama, 338-8570 JAPAN
idoku@math.edu.saitama-u.ac.jp

We consider the mathematical modelling of immune response to the cancer cells. Usually, normal cells N are transformed into irregular ones by some reasons, with the result that tumorigenic process of cells proceeds. On the other hand, a group of immune cells invokes the so-called immune response against the canceration, which is a central role in host-defense mechanisms. In this article we shall focus our mind on the immune response in the transformation period and in the disorder proliferation period of cancer cells, and we aim at construction of a random model which can describe the cytotoxic effect of effectors (such as natural killer cells, cytotoxic T cells, and macrophages, etc.) against the cancer cells X , and we would like to explain the qualitative properties of peculiar phenomena related to immune response, by analyzing the model mathematically. We divide our purpose into two categories: one is the short-term purpose, and the other is the long-term purpose. As for the short-term purpose, we raise the following three: (i) To construct a mathematical model which is able to describe the cytotoxic actions of effectors against cancer cells (here we propose such a stochastic model); (ii) To analyze the model mathematically; (iii) To study the qualitative properties of the biological phenomena related to immune response. As for the long-term purpose, in the near future we are going to explain the following: (iv) To explain an extraordinary phenomenon (such as the saturation of immune effectiveness), from the viewpoint of model theory.

1 研究目的

本研究では、ガン細胞に対する免疫反応を数理的にモデル化することを目指す。しかし、実際の生体内での免疫応答は非常に複雑で、多くの免疫細胞、情報伝達物質、タンパク質、化学物質、および各種様々な生体機構が関与するので [8]、一概にモデル化することは難しい。そこで免疫応答を単純化して下記の過程のみに限定する。

- ▷ 通常細胞 N が何らかの要因で形質転換する \Rightarrow 細胞のガン化の過程が進行する
 \Rightarrow 生体内の免疫監視機構が異常を察知する \Rightarrow 免疫細胞群が免疫反応する

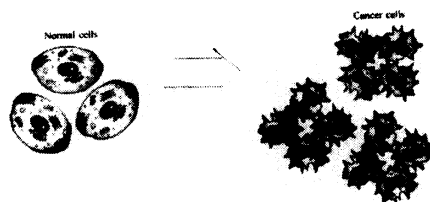


図 1: Tumorigenic process proceeds

このような一連の生体防御機構の働きを、ここでは「ガン細胞に対する免疫反応」と考えることにする。発ガンには大きく分けて 2 つのプロセスがあり、1 つは正常細胞が何らかの要因で形質転換してガン細胞（腫瘍細胞）になるプロセスで、これは臨床的意味での発ガンとは異なる。この場合、免疫監視機構の働きにより、免疫細胞がガン細胞を見つけて殺すことになる。実際このような状況は日常的に頻繁に起こっている。第 2 のプロセスは、ガン細胞が生体防御機構をすり抜けて成長し、病気としてのガンが発症する過程を指す。

こうなるとガン細胞は自己組織化をはかり、血管新生を行い、浸潤能力を獲得するようになり、後はひたすら進行ガンの道を突き進むことになる。この研究では前者のみを対象とする。したがって、細胞の形質転換時およびそれ以降の無秩序増殖時における免疫応答にのみ焦点を当て、エフェクターもNK細胞、キラーT細胞、マクロファージに限定して考える。またマクロファージに関しては、細胞障害性を持つことから活性化したマクロファージだけを対象とする [10]。短期的には、エフェクターによるガン細胞に対する細胞障害性の働きを記述する確率モデルを構築し、数理的に解析することにより、免疫作用に関わる現象の定性的な性質を調べることを目標としている。長期的には、ガンへの免疫応答に関して特異な現象、例えば「免疫能の飽和性」に対するモデル論的な説明を提供することを目指している (cf. [5],[6],[7])。

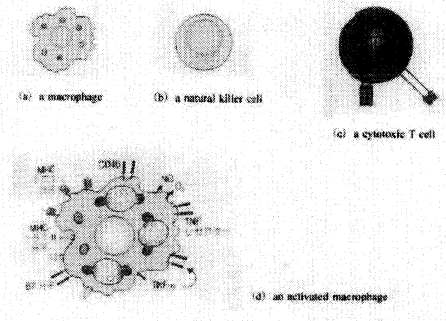


図 2: Effectors: A group of immune cells

2 確率モデルとしての超過程

本研究では確率モデルとして超過程 (Superprocess) を提案する。モデル化に入る前に、超過程について少し言及しておく。測度値分枝マルコフ過程の典型例であるドーソン=渡辺超過程 (Dawson-Watanabe superprocess) (本稿においては以下、DW 超過程と略記する) について見ておこう。 $M_F \equiv M_F(\mathbb{R}^d)$ で弱位相の備わった \mathbb{R}^d 上の有限測度全体を表し、 $\mathcal{P}(\Omega)$ は空間 Ω 上の確率測度全体の空間とする。DW 超過程 $X = \{X_t; t \geq 0\}$ に対して、測度 $\mathbb{P} \in \mathcal{P}(C(\mathbb{R}_+; M_F))$ はつぎのマルチンゲール問題をみたす: すなわち、任意の要素 $\varphi \in \text{Dom}(\Delta)$ に対し、 $M_t(\varphi) := \langle X_t, \varphi \rangle - \langle X_0, \varphi \rangle - \int_0^t \langle X_s, \frac{1}{2} \Delta \varphi \rangle ds$ は \mathbb{P} -マルチンゲールであって、その2次変分過程は $\langle M(\varphi) \rangle_t = 2\gamma \int_0^t \langle X_s, \varphi^2 \rangle ds$ で与えられる [11]。ここで、 $\langle \mu, f \rangle$ は可測関数 f の測度 μ に関する積分 $\int f d\mu$ を表す。またラプラス推移汎関数による特徴付けも得られる [1]。

命題 1. DW 超過程 $X = \{X_t; t \geq 0\}$ はつぎをみたす。テスト関数 $\varphi \in C_b^+(\mathbb{R}^d) \cap \text{Dom}(\Delta)$ に対し、 $\mathbb{E}[\exp(-\langle X_t, \varphi \rangle)] = \exp(-\langle X_0, u(t, \cdot) \rangle)$ が成り立つ。ただし、関数 $u \equiv u(t, x)$ はつぎの初期値問題: $\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{1}{2} \Delta u - \gamma u^2$ with $u(0, x) = \varphi(x)$ の一意正值解である。ここで、 $C_b^+(\mathbb{R}^d)$ は \mathbb{R}^d 上で定義された有界連続な正值関数全体を表す。 \square

これはつぎのように表現してもよい。

$$\exp(-\langle X_t, \varphi \rangle) - \exp(-\langle X_0, \varphi \rangle) - \int_0^t \exp(-\langle X_s, \varphi \rangle) \left(-\langle X_s, \frac{1}{2} \Delta \varphi \rangle + \gamma \langle X_s, \varphi^2 \rangle \right) ds \quad (1)$$

は \mathcal{F}_t -マルチンゲールである。DW 超過程 $X = \{X_t; t \geq 0\}$ の「分枝性」 (the branching property) は、背後にある分枝ブラウン運動の近似列による構成から受け継がれる。実際、 ν を初期測度、 $P_t(\cdot, \nu)$ をその付随する推移確率とすると、 $P_t(\cdot, \nu_1 + \nu_2) = P_t(\cdot, \nu_1) * P_t(\cdot, \nu_2)$ が成り立つ。ここで、 $*$ は畳み込み (convolution) を表す。この分枝性は初期測度が $\nu_1 + \dots + \nu_n$ のケースにまで容易に拡張される。逆に任意の整数 n に対し、初期測度 μ から出発する超過程の分布を、それぞれが初期測度 μ/n から出発する超過程の n 個の独

立なコピーの和の分布に書き換えることができる。このことは DW 超過程 X が無限分解可能 (infinitely divisible) であることを意味する。一般に \mathbb{R}^d (あるいはポーランド空間 E) 上の有限なランダム測度 X が無限分解可能であるとは、独立同分布な確率変数列 $\{X_i\}$ に対して、 $X \stackrel{D}{=} X_1 + X_2 + \cdots + X_n$ が成り立つときに云う。最も典型的な例は、平均測度 (intensity measure) μ をもつ Poisson ランダム測度である。これは平均測度 μ/n もつ n 個の独立な Poisson ランダム測度の重ね合わせ (superposition) として書き表すことができる。一般につきのことは知られている。

命題 2. (標準表現定理) X をポーランド空間 (E, \mathcal{E}) 上の無限分解可能なランダム測度であるとする。このとき、有限測度 $X_d \in M_F(E)$ および測度 $m \in M(M_F(E))$ ($m \neq 0$) が存在して、任意のテスト関数 $\varphi \in C_b(E)$ に対して、 $\int \{1 - e^{-\langle \nu, \varphi \rangle}\} m(d\nu) < \infty$, と

$$-\log \mathbb{E}[e^{-\langle X, \varphi \rangle}] = \langle X_d, \varphi \rangle + \int \{1 - e^{-\langle \nu, \varphi \rangle}\} m(d\nu) \quad (2)$$

が成り立つ。さらに $m(\{0\}) = 0$ であれば、 X_d および m は一意に定まる。□

上記の結果は、 \mathbb{R}^d 上の無限分解可能な分布の特性関数の特徴付けを古典的 Lévy-Khintchine 公式の測度値設定でのアナロジーである。この (2) 式を用いることにより、無限分解可能な分布をもつ分枝過程である別の超過程 (superprocess) を構成することができる。

3 腫瘍免疫応答のモデル化

3.1 ガン細胞の増殖過程

通常細胞 N が何らかの要因で形質転換した場合に、細胞のガン化が始まる。細胞の内部では、(ガン遺伝子)、あるいは(ガン抑制遺伝子)に異常が起こっている。その結果、外部から増殖せよという信号が届いていないにもかかわらず、細胞内部では増殖せよという「増殖シグナル」が出続けている状態になっている。一方、体内のどの細胞にもその役割に応じて一定の寿命が予め定まっていて、テロメア (telomere)、染色体末端が深く関わっている。ガン細胞ではテロメア長の制御機能に欠損があることが知られている。それがガン細胞の無秩序な分裂増殖を可能にしていると考えられている。つまり、ガン細胞は自分では増殖を止められなくなってしまう制御欠陥細胞であるということが出来る。このことが、ガン細胞特有の無秩序増殖の要因である。1つだけ例を挙げれば、ヒトの膀胱癌の *ras* 遺伝子 (6500 塩基からなる) は、わずか1ヶ所の塩基配列がGからTへと変異したため、生じる Ras タンパク質のアミノ酸がグリシン (Gly) からバリン (Val) へと置換する。その結果、タンパク質の立体構造が変化して、誤って細胞内へ「増殖せよ」との信号を出し続けていることが分かっている。

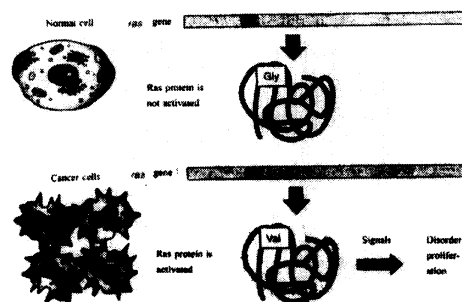


図 3: Canceration: Example of Ras protein

一方、ガン細胞はNK細胞等の免疫細胞群からなるエフェクターにより捕食・破壊されたりしている [10]. 免疫的監視機構に誘導されて、エフェクターが腫瘍患部に到着すると、ガン細胞に結合して結合体を構成し

て細胞障害性の働きを発揮して標的細胞を殺す。具体例としては、CD8 陽性 T 細胞が MHC クラス I 分子とともに抗原ペプチドを認識する細胞障害性 T 細胞 (CTL) である。現在では、腫瘍抗原に特異的な CD8+ T 細胞はガン細胞を認識しているがこの段階では破壊活動を行わない。抗原に反応した T 細胞は IL-2R を発現し、それに IL-2 が作用すると細胞障害活性をもつ CTL に分化し、つぎに同じ抗原ペプチド/MHC クラス I 複合体に出会ったときにその標的細胞を破壊して殺すことになる、ことまで分かっている。

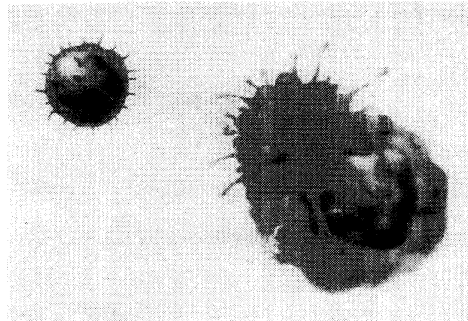


図 4: Effectors: Cytotoxic effect of macrophage

以上のことを考慮に入れた上で、分枝過程モデルを念頭に置いてモデル化を行う。 $N \ni n$ に対し、 N_n を第 n 世代のガン細胞の総数とする。つまり、各 n ごとに、写像 $N_n: \Omega \rightarrow \mathbb{N}$ は \mathbb{N} -値確率変数である。 ξ_n で第 n 世代のガン細胞 (= 親細胞) が生じる子孫 (= 子細胞) の総数を表すとする。正数列 $\{\gamma_n\}_n$ があって、条件 $\gamma_n \rightarrow \gamma \in \mathbb{R}^+$ (as $n \rightarrow \infty$), $\mathbb{E}[\xi_n] = 1 + \frac{\gamma_n}{n}$ をみたし、かつ $\text{Var}(\xi_n) = \sigma_n^2 \rightarrow \sigma^2 (< \infty)$ (as $n \rightarrow \infty$) が成り立つと仮定する。すなわち、ガン細胞の分裂増殖に関して、分枝過程の言葉で、その分枝機構は漸近優臨界的であることを仮定する。

例 (Binary Branching の例) 各 n ごとに分枝粒子の生成子粒子数を表す ξ'_n が binary branching を有するとは、

$$P(\xi'_n = 2) = P(\xi'_n = 0) = \frac{1}{2} \quad (3)$$

であるときに云う。ゆえにその期待値は $\mathbb{E}[\xi'_n] = 2 \times \frac{1}{2} + 0 \times \frac{1}{2} = 1$ となり、期待値の意味で親粒子の個数と変わらない (増えも減りもしない) から現状維持型である。 \square

この例と我々が提案するモデルを比較すると明らかなように、 $\mathbb{E}[\xi_n] > 1$ であるから、上記で課した条件は系が増加傾向にあることを保証するものである。また増殖 (分裂) は各細胞ごとにランダムな時間経ったときにそれぞれ独立に起こるものとし、分枝率として $n\lambda$ ($\lambda > 0$) をもつとする。これは世代交代するごとに、分枝率を統制するパラメータが増えることから、加速増殖性を仮定したことになる。例えば分枝率が λ のとき、分裂前の親細胞が時刻 t まで生存していたとして、つぎの微小時間区間 $[t, t + \delta t)$ 内に死滅する確率が $\lambda \delta t + o(\delta t)$ で与えられることを意味する。このように具体的な事柄の生起する確率が容易に求められる枠組みが与えられたことになる。

3.2 ガン細胞の空間移動

対象領域は局所的に限られた組織内での免疫応答の記述に限定されるので、有界領域 $D \subset \mathbb{R}^d$ ($d = 3$) とする。 $x_i^{(n)} \in \mathbb{R}^d$ で第 n 世代の N_n 個のガン細胞中、第 i 番目の細胞の初期位置を表すものとする。標的細胞であるガン細胞は初期の形質転換時にはほとんど移動がなく、無秩序増殖時に増殖細胞過多のためしみだすように拡散して広がることから、小さいパラメータ ε を伴う拡散係数をもつ拡散運動するものとする。またさらに異常増殖に伴う空間移動のため、ガン細胞の拡散には相互作用の効果を取り入れて記述することにする。そこでここでは、相互作用の強さを表す関数 $h \in C^1$ と相互作用効果を表すパラメータ ρ を導入して、 h 自身とその導関数ともに L^2 に属すると仮定して、 $\rho(x) = \int h(x-y)h(y)dy$ と定義する。また定数を $k_0 = c^2 + \rho(0)$, および $k(\varepsilon) = \varepsilon k_0$ として $L_\varepsilon = k(\varepsilon)\Delta$ と定めて、この L_ε を空間方向の移動を統制する作

用素として採用する。ただし、 Δ はラブラシアンを表す。この効果を別の観点から眺めると、考えている粒子系の拡散部分が

$$dx_i(t) = \int h(y - x_i(t))W(dt, dy) + \varepsilon dB_t^i \quad (4)$$

と記述されていて、その2次変分過程が

$$\langle x_i, x_j \rangle_t = \int_0^t \rho(x_i(s) - x_j(s))ds + \varepsilon^2 t \delta_{ij} \quad (5)$$

として与えられるものであることを意味する [1],[2],[3]。ここで $W(\cdot, \cdot)$ はシリンダー・ブラウン運動、 (B_t^i) は独立なブラウン運動で、 ε は実定数とする。

3.3 エフェクターの細胞傷害性

エフェクターとしては、免疫細胞群の中のNK細胞、キラーT細胞、マクロファージを想定し、これらエフェクターのガン細胞に対する細胞障害性を考慮に入れる。分枝確率過程論の言葉で、流出率あるいは移住率 (deterministic emigration rate) [9] として $q(>0)$ を導入し、エフェクターによるガン細胞に対する細胞障害性の強さを表すものとする。上記に対して、流入率あるいは移入率 (immigration rate) は同種の概念で符号だけが異なる。測度値過程論における移入構造は明確に規定されている。与えられた測度値過程に付随する歪対称合成積半群とその無限分解可能な確率流入法則とが1対1に対応し、一般にはそのような半群が、ランダムな外力の摂動の下で分枝構造をもつ系の時間発展の法則を与えている [9]。ここでわれわれのモデルとして考えようとしている移入超過程はその特殊な例に当たるものとして捉えることができる [2], [3]。

4 極限操作の下での超過程による確率モデル

4.1 超過程による確率モデル

上述の設定の下で、対象ガン細胞の確率モデルとして、経験測度

$$X_t^{(n)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{N_n(t)} \delta_{x_i^{(n)}(t)} \quad (6)$$

を提案する。これは1つの測度値確率過程モデルである。ここで $x_i^{(n)}(t)$ は第 n 世代群の中の第 i 番目のガン細胞の時刻 t での位置を表す。 $i = 1, 2, \dots, N_n(t)$ で $N_n(t)$ は時刻 t での生存ガン細胞の総数を表す。これは腫瘍患部のある部分領域、例えば $B \subset D$ を指定したとき、その時点 t に生存している全ガン細胞の中で、その領域 B にフラグが立っているもののみを数えあげて、その和にあるスケーリング・ファクター (ここでは、単純ケースで $1/n$) を掛けた量としてガンの状態を記述するモデルである。

無秩序増殖時の発症段階でのガン細胞 $X_t^{(n)}$ の $n \rightarrow \infty$ での極限過程として超過程 X_t が得られる。他の超過程モデルの場合がそうであったように、この超過程 X_t はその確率モデルの定性的性質を反映していると考えられるので、以下 $X_t = X(t)$ について解析を進めることにする。

4.2 超過程 X_t に関する結果

以下では $X = (X_t; t \geq 0)$ に関する結果として、(i) 存在性、(ii) 一意性、(iii) 正則性、(iv) 特徴付け、などについて報告する。とりわけ重要な局所消滅性についても触れる。

定理1. (存在性) 初期値

$$X_n(0) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{N_n} \delta_{x_i(n)} \quad (7)$$

がある有限測度 $\mu(\in M_F)$ に弱収束するなら、 $\{X_n(\cdot)\}$ はある有限測度値確率過程 $X = \{X(\cdot)\}$ に弱収束する。□

つぎに極限で得られた超過程の一意性, 正則性および確率論的な特徴付けに関する定理を紹介する. $F(\mu)$ は有限測度 μ の汎関数を表し, 記号 $\delta F(\mu)/\delta\mu(x)$ は関数解析における 1 次変分を表し, つぎで定義される.

$$\frac{\delta F(\mu)}{\delta\mu(x)} := \lim_{\varepsilon \downarrow 0} \frac{F(\mu + \varepsilon \cdot \delta_x) - F(\mu)}{\varepsilon} \quad (8)$$

また $\delta^2 F(\mu)/\delta\mu(x)^2$ や $\delta^2 F(\mu)/\delta\mu(x)\delta\mu(y)$ はその 2 次変分を表す. つぎの作用素 A は極限の超過程 X_t の空間移動を統制する作用素である.

$$\begin{aligned} AF(\mu) = & \int_{\mathbb{R}^d} L_\varepsilon \frac{\delta F(\mu)}{\delta\mu(x)} \mu(dx) \\ & + \frac{1}{2} \iint_{\mathbb{R}^{2d}} \sum_{i \neq j} \rho_{ij} \partial_{ij} \frac{\delta^2 F(\mu)}{\delta\mu(x)\delta\mu(y)} \mu(dx) \mu(dy) \end{aligned} \quad (9)$$

作用素 B を

$$BF(\mu) = \frac{1}{2} \int_{\mathbb{R}^d} \tilde{\sigma} \frac{\delta^2 F(\mu)}{\delta\mu(x)^2} \mu(dx) \quad (10)$$

で定義する. この作用素は超過程 X_t の分枝機構を統制する作用素である. ここで $\tilde{\sigma} = \lambda\sigma^2$ である.

$$CF(\mu) = - \int_{\mathbb{R}^d} q \frac{\delta F(\mu)}{\delta\mu(x)} m(dx) \quad (11)$$

で定義される作用素 C は X_t に対する移住率 (immigration rate) を統制する作用素で, ここでは前述のガン細胞に対するエフェクターの細胞障害性の効果を表している, ガン細胞に対して負の働きがあるため唯一マイナス符号がついている. また m は移住率に関する参照測度 (reference measure) と呼ばれるもので, ある適当な有限測度である. 最後に極限で得られる超過程 X_t の生成作用素に当たるものとして $\mathcal{L} = A + B + C$ を定義する.

定理 2. (特徴付け定理) コンパクトな台をもつ有限測度 $\mu \in M_F$ に対して, $X = \{X_t; t \geq 0\}$ に関するマルチンゲール問題 $(\mathcal{L}, \delta_\mu)$ -MP は一意解をもつ. すなわち, X_t は M_F 値マルコフ過程であり, 測度値連続パス空間 $C([0, \infty); M_F)$ 上の確率測度 \mathbb{P}_μ が一意に定まり, i.e., $\exists_1 \mathbb{P}_\mu \in \mathcal{P}(C([0, \infty); M_F))$ であって, つぎが成り立つ: (a) $X_0 = \mu$, \mathbb{P}_μ -a.s.

(b) 各 $F \in \text{Dom}(\mathcal{L})$ に対し,

$$F(X_t) - F(X_0) - \int_0^t \mathcal{L}F(X_s) ds \quad (12)$$

は連続な \mathbb{P}_μ -マルチンゲールである. \square

このモデルから予想される, あるいは導かれる結果としてはつぎの事柄が挙げられる. まず, X_t の長時間漸近挙動が得られる (cf. [4]). またモデルを決定するパラメータの 1 つである定数 c が零である場合には, ある適当なスケール変換の下で, 特異過程 (singular process) が出現する可能性があることが導ける, cf. [2], [3]. しかしながら, これらの結果はカタストロフィクな状態の記述であり, 病気の観点からは望ましい状態ではないし, 今回の免疫応答のモデルに対しては, モデル論の観点からあまり面白い結果ではなく, 当初掲げた目標達成にはこの種の極限定理はあまり役に立たないという認識に至った. しかし, このモデルから予想される X_t の局所消滅性だけは非常に重要である. 実はこの局所消滅性は, 普通確率モデルでよく取りざたされる非再帰性あるいは過渡性よりもずっと強い概念である.

定義. 超過程 X_t が**非再帰的** (transient) であるとは, 任意の開集合 B に対して

$$\mathbb{P}_\mu(X_t(B) > 0, \exists t \geq 0 | X(\cdot) \text{ survives}) < 1 \quad (13)$$

が成り立つことである. それに対して, 超過程 X_t が**局所消滅的** (locally extinctive) であるとは, 各有界集合 B に対して, ある有限なランダム時間 ζ_B が定まって

$$X_t(B) = 0, \quad \forall t \geq \zeta_B \quad (14)$$

が成り立つことである. □

では、なぜこの局所消滅性が大事であるかと言うと、 X_t が局所消滅性を呈するときは、ガン細胞がエフェクターの免疫作用により局所的に駆逐される状況に対応すると考えられるからで、応用上極めて重要である。従来の研究においては、ランダム・ウォークにはじまり、ブラウン運動、拡散過程などの典型的な確率過程モデルにおいて、いつ再帰的か、非再帰的かという問題を集中的に研究してきていたと云う歴史的な経緯がある。そのためか測度値確率過程論においても、ピンスキー、クレンケ、フライシュマン、ドーソン、パーキンスと超ブラウン運動や超拡散に対して再帰性に関する議論 (cf. [1]) のみが整備されてきた。しかし、今後は今回の様な応用上の観点から、非再帰性よりも強い概念である局所消滅性に関する理論を整備していく必要性を認識するに至った。

また今回のモデル提案の最終目標である免疫能に関する研究も引き続き行う予定である。ガン細胞に対する殺傷能力とかエフェクター個数の増殖能力のような各能力の強度比較の観点から、ガン発症の原因としての「免疫能の飽和性」という限界値の存在を、a) モデル論的に説明すること、b) その現象への理論的根拠を明確に与えること、などを目指して研究を続けていきたいと考えている (cf. [5],[6],[7])。

参考文献

- [1] 道工勇 (編): 自然現象に現れる数学モデル及び確率過程とその周辺. 京都大学・数理解析研究所講究録, 第 1193 巻, 2001, pp.1–171.
- [2] Dôku, I.: A certain class of immigration superprocesses and its limit theorem. *Adv. Appl. Stat.* **6** (2006), no.2, 145–205.
- [3] Dôku, I.: A limit theorem of superprocesses with non-vanishing deterministic immigration. *Sci. Math. Japn.* **64** (2006), no.3, 563–579.
- [4] Dôku, I.: A limit theorem of homogeneous superprocesses with spatially dependent parameters. *Far East J. Math. Sci.* **38** (2010), no.1, 1–38.
- [5] 道工勇: 免疫作用に関連する数理モデルについて. 日本応用数学会 2010 年度年会・講演予稿集, OS 「数理医学」, C7-3, (2010), pp.227–228.
- [6] Dôku, I.: A mathematical model for immune response to the cancer cells (がん細胞に対する免疫応答の数理モデル). 第 20 回日本数理生物学会大会要旨集, [病気 I] O-8, (2010), p.66.
- [7] 道工勇: 確率モデルの数理医学への応用. 無限分解可能過程に関連する諸問題 (15), 統計数理研究所共同研究レポート No.262, (2011), 108–118.
- [8] 菊池浩吉, 上出利光, 小野江和則: 医科免疫学, 南江堂, 2009.
- [9] Z.-H. Li: *Measure-Valued Branching Markov Processes*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2011.
- [10] Murphy, K., Travers, P. and Walport, M.: *Janeway's Immunobiology*. Seventh Edition, Garland Science, Taylor & Francis Group, 2008.
- [11] E. Perkins: Dawson-Watanabe superprocesses and measure-valued diffusions. *Lecture Notes in Mathematics*, Vol.1781, 125–329. Springer-Verlag, Berlin, 2002.